




Available features	
1 / 1 FAMPAT - Patent Families - QUESTEL-ORBIT	
WO200228853 - BENZYLAMINE COMPOUND, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND INTERMEDIATE THEREFOR	
FAN	20042800731302
PN	 WO200228853 A1 20020411 [WO200228853]  AU9232001 A 20020415 [AU200192320]  JP2002220386 A 20020809 [JP2002220386]
TI	BENZYLAMINE COMPOUND, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND INTERMEDIATE THEREFOR
PA	ISHII TAKETOSHI MIZUUCHI HIROSHI SAITO AKIRA SUGAHARA MASAKATSU TAKAHASHI MASAMI TANABE SEIYAKU CO
PA0	TANABE SEIYAKU CO., LTD.; 2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505 (JP) (except US) TAKAHASHI, Masami; 1-9-207, Hoshidanishi 4-chome, Katano-shi, Osaka 576-0015 (JP) (only US) SUGAHARA, Masakatsu; 4-1-D-504, Yamateminami 1-chome, Kyotanabe-shi, Kyoto 610-0354 (JP) (only US) MIZUUCHI, Hiroshi; 31-11-820, Hon-cho, Wako-shi, Saitama 351-0114 (JP) (only US) SAITO, Akira; 9-32, Kamiosaki 2-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 141-0021 (JP) (only US) ISHII, Taketoshi; 26-8-303, Osugi 5-chome, Edogawa-ku, Tokyo 132-0022 (JP) (only US)
IN	SAITO AKIRA; ISHII TAKETOSHI; MIZUUCHI HIROSHI; SUGAHARA MASAKATSU; TAKAHASHI MASAMI
AP	2001JP-0305046 20011001 2001AU-0092320 20011001 2001WO-JP08616 20011001
PR	2000JP-0301563 20001002 2001JP-0305046 20011001 2001WO-JP08616 20011001
IC	A61K-031/4523 A61K-031/4525 A61K-031/453 A61K-031/4535 A61K-031/454 A61K-031/4709 A61K-031/472 A61K-031/4725 A61K-031/473 A61K-031/498 A61K-031/502 A61K-031/517 A61K-031/519 A61K-031/5375 A61K-031/5377 A61P-001/00 A61P-001/08 A61P-007/00 A61P-007/10 A61P-007/12 A61P-009/00 A61P-009/08 A61P-011/00 A61P-013/00 A61P-013/02 A61P-013/12 A61P-017/04 A61P-025/00 A61P-025/02 A61P-025/04 A61P-025/18

	A61P-025/22 A61P-025/24 A61P-025/26 A61P-025/28 A61P-029/00 A61P-037/00 A61P-037/02 A61P-037/08 A61P-043/00 C07D-209/08 C07D-209/48 C07D-215/00 C07D-215/14 C07D-215/18 C07D-215/20 C07D-215/48 C07D-217/16 C07D-217/24 C07D-221/12 C07D-237/32 C07D-239/70 C07D-239/91 C07D-241/42 C07D-241/44 C07D-275/06 C07D-277/64 C07D-307/80 C07D-311/22 C07D-333/22 C07D-401/00 C07D-401/12 C07D-401/14 C07D-405/00 C07D-405/12 C07D-409/00 C07D-409/12 C07D-417/00 C07D-417/12 C07D-471/00 C07D-471/04
<b>ICAA</b>	C07D-215/14 [2006-01 A - I R M EP]
<b>ICCA</b>	C07D-215/00 [2006 C - I R M EP]
<b>EC</b>	C07D-215/14
<b>FI</b>	C07D401/12; C07D401/14; C07D405/12; C07D409/12; C07D417/12; C07D471/04 118Z; A61K31/4525; A61K31/453; A61K31/4535; A61K31/454; A61K31/4709; A61K31/4725; A61K31/473; A61K31/498; A61K31/502; A61K31/517; A61K31/519; A61K31/5377; A61P1/08; A61P7/10; A61P7/12; A61P9/08; A61P11/00; A61P13/12; A61P25/02 103; A61P25/04; A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/26; A61P25/28; A61P29/00; A61P37/00; A61P37/08; A61P43/00 111
<b>FTM</b>	4C063 AA01; 4C063 BB09; 4C063 CC10; 4C063 CC14; 4C063 CC15; 4C063 CC28; 4C063 CC31; 4C063 CC62; 4C063 CC76; 4C063 CC94; 4C063 DD07; 4C063 DD10; 4C063 EE01; 4C065 AA04; 4C065 BB11; 4C065 CC01; 4C065 DD03; 4C065 EE02; 4C065 HH01; 4C065 JJ01; 4C065 KK09; 4C065 LL04; 4C065 PP13; 4C065 QQ04; 4C086 AA01; 4C086 AA02; 4C086 AA03; 4C086 AA04; 4C086 BC21; 4C086 BC28; 4C086 BC30; 4C086 BC41; 4C086 BC46; 4C086 BC84; 4C086 CB09; 4C086 GA02; 4C086 GA04; 4C086 GA07; 4C086 MA01; 4C086 NA14; 4C086 ZA08; 4C086 ZA12; 4C086 ZA16; 4C086 ZA18; 4C086 ZA25; 4C086 ZA27; 4C086 ZA39; 4C086 ZA59; 4C086 ZA71; 4C086 ZA83; 4C086 ZA84; 4C086 ZA94; 4C086 ZB07; 4C086 ZB11; 4C086 ZB13; 4C086 ZC42
<b>DS</b>	(WO200228853) AE AG AL AU BA BB BG BR BZ CA CN CO CR CU CZ DM DZ EC EE GD GE HR HU ID IL IN IS KR LC LK LR LT LV MA MG MK MN MX NO NZ PH PL RO SG SI SK TT UA US UZ VN YU ZA European patent (AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR) OAPI patent (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG) ARIPO patent (GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW) Eurasian patent (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM)
<b>CT</b>	(WO200228853) Cited in the search report

	WO9508549(A1)(Cat. A);WO9413663(A1)(Cat. A);WO9404496(A1)(Cat. A);WO9721702(A1)(Cat. A);WO9701554(A1)(Cat. A);WO9217449(A1)(Cat. A);WO9109844(A1)(Cat. A) CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 51, Columbus, Ohio, US; abstract no. 8081F-8082C, XP002906375 & SCI. PROC. ROY. DUBLIN SOC. vol. 27, 1956, pages 111 - 117(Cat. X) CARBONNELLE A.C. ET AL. TETRAHEDRON LETT. vol. 39, no. 25, 1998, pages 4467 - 4470, XP002912910(Cat. X)
<b>AB</b>	(WO200228853) A benzylamine compound represented by the general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof: (I) wherein R<1> represents a fused aromatic heterocyclic group which has one to four heteroatoms selected among nitrogen, oxygen, and sulfur atoms and has been optionally substituted by halogeno, oxo, nitro, cyano, lower alkyl, lower halogenoalkyl, lower alkoxy, pyridyl, etc.; and R<2> and R<3> each represents hydrogen, halogeno, lower alkyl, lower halogenoalkyl, or lower alkoxy.
<b>UP</b>	2002-36

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 4 月 11 日 (11.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/28853 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 401/12, 401/14, 405/12, 409/12, 417/12, 209/08, 209/48, 215/14, 215/18, 215/20, 215/48, 217/16, 217/24, 221/12, 237/32, 239/70, 239/91, 241/42, 241/44, 275/06, 277/64, 307/80, 311/22, 333/22, 471/04, A61K 31/454, 31/4725, 31/473, 31/4709, 31/4525, 31/4535, 31/502, 31/517, 31/5377, 31/498, 31/453, A61P 29/00, 37/08, 25/00, 17/04, 1/00, 13/02, 9/00, 37/02

1丁目4-1-D-504 Kyoto (JP). 水内 博 (MIZUUCHI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒351-0114 埼玉県和光市本町31-11-820 Saitama (JP). 斉藤亜紀良 (SAITO, Akira) [JP/JP]; 〒141-0021 東京都品川区上大崎2丁目9-32 Tokyo (JP). 石井健敏 (ISHII, Taketoshi) [JP/JP]; 〒132-0022 東京都江戸川区大杉5丁目26-8-303 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/08616

(74) 代理人: 弁理士 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 10 月 1 日 (01.10.2001)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, SG, SI, SK, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-301563 2000 年 10 月 2 日 (02.10.2000) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号 Osaka (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

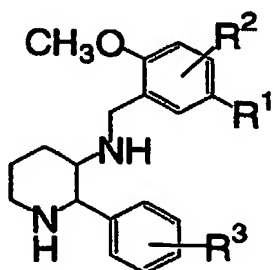
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高橋政巳 (TAKAHASHI, Masami) [JP/JP]; 〒576-0015 大阪府交野市星田西4丁目1-9-207 Osaka (JP). 菅原正克 (SUGAHARA, Masakatsu) [JP/JP]; 〒610-0354 京都府京田辺市山手南

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZYLAMINE COMPOUND, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND INTERMEDIATE THEREFOR

(54) 発明の名称: ベンジルアミン化合物、その製法及びその合成中間体



(I)

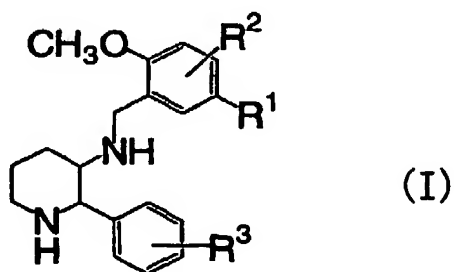
(57) Abstract: A benzylamine compound represented by the general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof: (I) wherein R<sup>1</sup> represents a fused aromatic heterocyclic group which has one to four heteroatoms selected among nitrogen, oxygen, and sulfur atoms and has been optionally substituted by halogeno, oxo, nitro, cyano, lower alkyl, lower halogenoalkyl, lower alkoxy, pyridyl, etc.; and R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> each represents hydrogen, halogeno, lower alkyl, lower halogenoalkyl, or lower alkoxy.

WO 02/28853 A1



(57) 要約:

本発明は、一般式 (I) :



式中、R<sup>1</sup> は、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する縮合複素芳香環式基であって、ハロゲン原子、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ピリジル基などで置換されていてもよく、

R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、または低級アルコキシ基を表す、

で示されるベンジルアミン化合物またはその薬理的に許容しうる塩、その製造方法その製造中間体を提供するものである。

## 明 細 書

ベンジルアミン化合物、その製法及びその合成中間体

## 5 技術分野

本発明は、優れたタキキニン受容体拮抗活性を有する新規ベンジルアミン化合物に関する。

## 背景技術

タキキニンとは、一群の神経ペプチドの総称であり、哺乳類ではサブスタンス P（以下、SP）、ニューロキニンA、ニューロキニンBが知られており、これらのペプチドは生体内に存在するそれぞれの受容体（ニューロキニン1、ニューロキニン2、ニューロキニン3）に結合することによって、様々な生物活性を発揮することが知られている。その中で、SPは神経ペプチドの中でもっとも歴史が長く詳細に研究されているものの1つであり、1931年にウマ腸管抽出物中に存在が確認され、1971年に構造決定されたアミノ酸11個からなるペプチドである。

SPは中枢および末梢の神経系に広く分布しており、一次知覚ニューロンの伝達物質としての機能の他、血管拡張作用、血管透過性亢進作用、平滑筋収縮作用、神経細胞興奮作用、唾液分泌作用、利尿亢進作用、免疫作用などの生理活性を有する。特に、痛みインパルスにより脊髄後角の終末から遊離されたSPが2次ニューロンに痛み情報を伝えること、末梢終末より遊離されたSPがその受容体に炎症反応を惹起することが知られている。このようなことから、SPは種々の病態（例えば、痛み、炎症、アレルギー、頻尿、尿失禁、気道疾患、精神病、うつ病、不安、嘔吐など）に関与していると考えられており、またSPはアルツハイマー型痴呆にも関与していると考えられている〔総説：フィジオロジカル・レビューズ(Physiological Reviews)、73巻、229-308頁（1993年）、ジャーナル・オブ・オートノミック・ファーマコロジー(Journal of Autonomic Pharmacology)、13巻、23-93頁（1993年）〕。

WO 94/13663パンフレットには、タキキニン受容体拮抗化合物とし

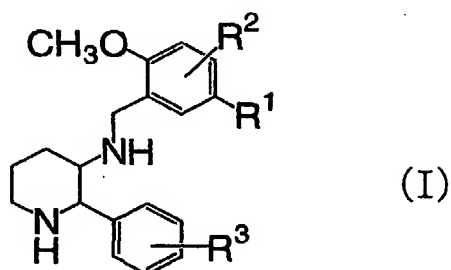
て複素単環式基置換ベンジルアミン誘導体が記載されているが、二環式複素環で置換されたベンジルアミン誘導体については記載されていない。

現在、前記した種々の病態（特に嘔吐、うつ病または排尿異常など）の治療薬として、優れたタキキニン受容体拮抗作用（特にSP受容体拮抗作用）を有し、かつ安全性、持続性（代謝、体内動態、吸収性）などの点から十分に満足できる化合物は未だ見出されていない。そこで、既知のタキキニン受容体拮抗化合物とは化学構造が異なり、優れたタキキニン受容体拮抗作用を有し、該病態の治療薬として臨床上の効果が十分に満足できる化合物の開発が望まれている。

10 本発明は、優れたタキキニン受容体拮抗作用を有し、かつ安全性、持続性（代謝、体内動態、吸収性）などの点から臨床上十分に満足できる効果を有する新規化合物を提供するものである。

#### 発明の要旨

15 本発明は、一般式（I）：



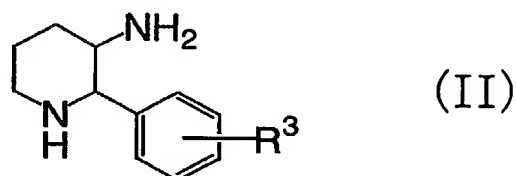
20 式中、R<sup>1</sup>は、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する縮合複素芳香環式基であって、当該縮合複素芳香環式基は、ハロゲン原子、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、モルホリニル基またはピリジル基で置換された低級アルコキシ基、或いはピリジル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよく、さらに、当該縮合複素芳香環式基に含まれる硫黄原子は酸化されていてもよく、R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキ

ル基、または低級アルコキシ基を表し、

$R^3$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、または低級アルコキシ基を表す、

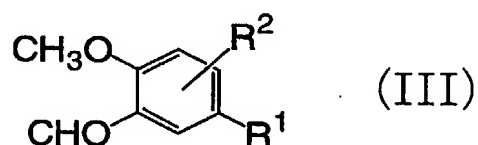
で示されるベンジルアミン化合物またはその薬理的に許容しうる塩に関する。

5 更に、本発明は、式 (II) :



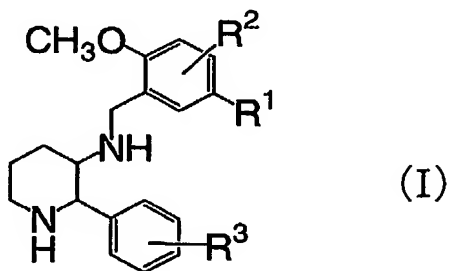
式中、 $R^3$ は前記と同一意味を有する、

で示される化合物またはその塩と、一般式 (III) :



10 式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同一意味を有する、

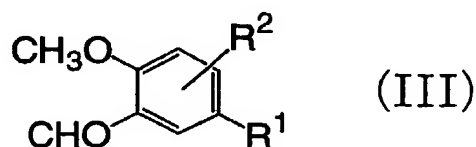
で示される化合物を還元的縮合反応に付し、次いで所望により、薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式 (I) :



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は前記と同一意味を有する、

15 で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩の製法に関する。

また更に、本発明は、一般式 (III) :





式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同一意味を有する、  
で示される化合物またはその塩に関する。

本発明は、また、治療有効量の上記化合物と、薬学的に許容される担体からなる医薬組成物に関する。

- 5      本発明は、更に、治療上の有効成分としての使用のための上記化合物に関する。

本発明は、更に、炎症、アレルギー性疾患、疼痛、偏頭痛、神経痛、掻痒、咳、中枢神経系疾患、消化器疾患、悪心、嘔吐、排尿異常、循環器疾患及び免疫異常から選ばれる疾患の予防・治療用薬剤の製造における上記化合物の使用  
10      に関する。

本発明は、更に、治療有効量の上記化合物を哺乳動物に投与することからなる、炎症、アレルギー性疾患、疼痛、偏頭痛、神経痛、掻痒、咳、中枢神経系疾患、消化器疾患、悪心、嘔吐、排尿異常、循環器疾患及び免疫異常から選ばれる疾患の予防・治療方法に関する。

15

発明を実施するための最良の形態

- 本発明において、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する縮合複素芳香環式基とは、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる原子を1乃至4個含有した二環乃至三環の複素環式基であって、芳香環を当該二環乃至三環の複素環中に含有しているものをいう。従って、例えば、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、  
20      イソベンゾフラニル基、クロメニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基、  
25      ベンズイソチアゾリル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、プテリジニル基、ピリドピリミジニル基、フェナントリジニル基、ベンゾキナゾリニル基、イソクロマニル基、クロマニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、テトラヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、テトラヒドロキノキサリニル基、ジヒドロフタラジニル基、

クロメニル基などがその例としてあげられる。

- これら縮合複素芳香環式基の中でも、インドリル基、イソインドリル基、キノキサリニル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、ピリドピリミジニル基、フェナントリジニル基、ベンゾキナゾリニル基、テトラヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、テトラヒドロキノキサリニル基、ジヒドロフタラジニル基、ベンズイミダゾリル基、クロメニル基等が好適に用いられる。

- また、オキシ基で置換された縮合複素芳香環式基とは、縮合複素芳香環式基中の $-CH_2-$ または $=CH-$ が $-C(=O)-$ になったものをいい、形式的に芳香環の一部を水素化してからオキシ基を導入したと考えられるような複素芳香環式基も含まれる。従って、オキシ基で置換された縮合複素芳香環式基としては、次のものがあげられる。例えば、オキシ基で置換されたキノリル基とは、キノロニル基（例えば、2-キノロン-1-イル基、2-キノロン-3-イル基、4-キノロン-1-イル基）であり、オキシ基で置換されたイソキノリル基とは、イソキノロニル基（例えば、1-イソキノロン-2-イル基）であり、オキシ基で置換されたキナゾリニル基とは、キナゾリノニル基（例えば、4(3H)-キナゾリノン-3-イル基）である。同様にして、フタラジノニル基（例えば、1(2H)-フタラジノン-2-イル基）、イソインドールジオニル基（例えば、1,3-イソインドールジオン-2-イル基）、ベンズイソチアゾロニル基（例えば、ベンズイソチアゾール-3(2H)-オン-2-イル基）、テトラヒドロキノキサリノニル基（例えば、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-2-オン-1-イル基）、ジヒドロフタラジンジオニル基（例えば、2,3-ジヒドロ-1,4-フタラジンジオン-2-イル基）、フェナントリジノニル基（例えば、6(5H)-フェナントリジノン-5-イル基）、ピリドピリミジノニル基（例えば、4(3H)-ピリドピリミジノン-3-イル基）、ベンゾキナゾリノニル基（例えば、4(3H)-ベンゾキナゾリノン-3-イル基）、クロモニル基（例えば、4-クロモン-6-イル基）がオキシ基で置換された縮合複素芳香環式基の例としてあげられる。

さらにまた、縮合複素芳香環式基において硫黄原子が酸化されたものの例としては、ベンズイソチアゾロン-1, 1-ジオキシジル基（例えば、ベンズイソチアゾール-3 (2H) -オン-1, 1-ジオキシド-2-イル基）があげられる。

- 5 本発明の化合物（I）における $R^1$ としては、インドリル基、イソインドリル基、キノキサリニル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、ピリドピリミジニル基、フェナントリジニル基、ベンゾキナゾリニル基、テトラヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、
- 10 テトラヒドロキノキサリニル基、ジヒドロフタラジニル基、ベンズイミダゾリル基およびクロメニル基などの縮合複素芳香環式基を好適に用いることができ、該複素芳香環式基は、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子；オキシ基；メチル基等の低級アルキル基；トリフルオロメチル基等のハロゲン低級アルキル基；メトキシ基等の低級アルコキシ基；モルホリニルエトキシ基、ピリジルメ
- 15 トキシ基などのモルホリニル基またはピリジル基で置換された低級アルコキシ基；或いはピリジル基で置換されていてもよい。また、当該縮合複素芳香環式基に含まれる硫黄原子は酸化されていてもよい。

- $R^2$ としては、例えば、水素原子；フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子；メチル基等の低級アルキル基；トリフルオロメチル基等のハロゲン低級アルキル基；またはメトキシ基等の低級アルコキシ基を好適に用いることができる。
- 20

$R^3$ としては、例えば、水素原子；フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子；メチル基等の低級アルキル基；トリフルオロメチル基等のハロゲン低級アルキル基；またはメトキシ基等の低級アルコキシ基を好適に用いることができる。

- 本発明化合物において、好ましい化合物としては、 $R^1$ がキノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基またはキノキサリニル基であり、当該キノリル基、
- 25 イソキノリル基、キナゾリニル基またはキノキサリニル基は、オキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、ニトロ基、低級アルコキシ基、シアノ基およびトリフルオロメチル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよく、 $R^2$ および $R^3$ が水素原子である化合物をあげることができる。

本発明化合物において、より好ましい化合物としては、 $R^1$ がキノリル基、キノロニル基、イソキノロニル基またはキナゾリノニル基（当該キノリル基、キノロニル基、イソキノロニル基またはキナゾリノニル基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ニトロ基、低級アルコキシ基、シアノ基およびトリフルオロメチル基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよい）である化合物が  
5      あげられる。

また、本発明化合物において、さらに好ましい化合物としては、 $R^1$ がハロゲン原子、低級アルキル基またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよいイソキノロニル基；またはハロゲン原子、低級アルキル基またはニトロ基で  
10      置換されていてもよいキナゾリノニル基である化合物があげられる。

本発明化合物において、とりわけ好ましい化合物としては、 $R^1$ がハロゲン原子または低級アルキル基で置換されていてもよい1-イソキノロン-2-イル基；またはハロゲン原子または低級アルキル基で置換されていてもよい4(3H)-キナゾリノン-3-イル基である化合物があげられる。

15      本発明の目的化合物(I)は、遊離の形でも、又薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。化合物(I)の薬理的に許容し得る塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。  
20

また、ベンジルアミン化合物(I)またはその薬理的に許容しうる塩とは、その分子内塩やそれらの溶媒和物あるいは水和物等のいずれをも含む。

本発明の目的化合物(I)は、不斉原子に基づく光学異性体として存在するが、本発明はこれらの光学異性体及びその混合物のいずれをも含むものである。本発明においては、これらの光学異性体の中でも、特に(S, S)体が好ましい。  
25

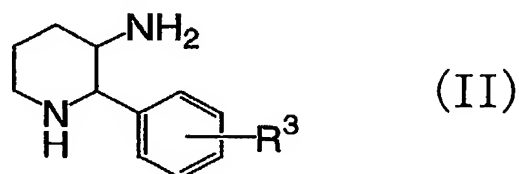
本発明の化合物(I)又はその薬理的に許容し得る塩は、優れたタキキニン受容体拮抗作用、特にSP受容体拮抗作用を有し、哺乳動物（例えば、マウス、モルモット、スナネズミ、フェレット、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、

- イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど) に対する、炎症もしくはアレルギー性疾患 (例えば、アトピー、皮膚炎、ヘルペス、乾癬、喘息、気管支炎、喀痰、鼻炎、リウマチ関節炎、変形性関節炎、骨粗鬆症、多発性硬化症、結膜炎、眼炎、膀胱炎など)、疼痛、偏頭痛、神経痛、掻痒、咳、さらに中枢神経系の疾患 (例えば、精神分裂症、パーキンソン病、うつ病、不安、心身症、モルヒネ依存症、痴呆 (例えば、アルツハイマー病など) など)、消化器疾患 (例えば、過敏性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ウレアーゼ陽性のラセン状グラム陰性菌 (例えば、ヘリコバクター・ピロリなど) に起因する異常 (例えば、胃炎、胃潰瘍など) など)、悪心、嘔吐、排尿異常 (例えば、頻尿、尿失禁など)、循環器疾患 (例えば、狭心症、高血圧、心不全、血栓症など) および免疫異常などの安全な予防、治療薬として有用である。とりわけ、本発明の化合物 (I) 又はその薬理的に許容し得る塩は、脳内移行性が高く、且つ低毒性で、副作用を殆ど示さないため、嘔吐、うつ病などの中枢神経系疾患、頻尿などの排尿異常の予防、治療薬として有用である。
- 15 本発明の化合物 (I) およびその薬理的に許容しうる塩は、経口的にも非経口的にも投与することができ、経口もしくは非経口投与に通常用いられる医薬担体を用いて、適当な製剤とすることができる。かかる医薬担体としては、例えば、結合剤 (シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン等)、賦形剤 (乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等)、潤滑剤 (ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等)、崩壊剤 (バレイショデンプン等) および湿潤剤 (ラウリル無水硫酸ナトリウム等) 等をあげることができる。また、これら医薬製剤は、経口投与する場合には、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤の如き固形製剤であってもよく、溶液、懸濁液、
- 20 乳液の如き液体製剤であってもよい。一方、非経口投与する場合には、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて注射剤や点滴剤として、あるいは坐剤等として投与することができる。

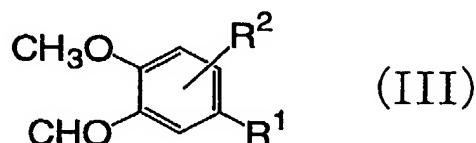
本発明のベンジルアミン化合物 (I) またはその薬理的に許容しうる塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態あるいは疾患の程度によって

異なるものの、通常、1日あたりの投与量は、経口投与の場合には、0.1～20 mg/kg、とりわけ0.1～10 mg/kg、非経口投与の場合には、0.01～10 mg/kg、とりわけ0.01～1 mg/kgであるのが好ましい。

- 5 本発明の化合物は、式 (II) :



式中、R<sup>3</sup>は前記と同一意味を有する、  
で示される化合物またはその塩と、一般式 (III) :



- 10 式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前記と同一意味を有する、  
で示される化合物またはその塩を還元的縮合反応に付し、次いで所望により、  
薬理的に許容しうる塩とすることにより製造することができる。

- 還元的縮合反応は、例えば、テトラヘドロロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、31巻、5595頁、1990年、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケ  
15 ミストリー (Journal of Organic Chemistry)、28巻、3259頁、1963年等に  
記載の方法に従い、還元剤の存在下、または接触水素化条件下で、適当な溶媒  
中で好適に実施することができる。

- 還元剤としては、還元的アミノ化反応に好適に使用することができるもので  
あればいずれも使用することができる。そのような還元剤として、金属還元剤、  
20 例えば、金属水素化物〔例えば、ボラン水素化物 (ジボランなど)、アラン水  
素化物または金属水素化物錯体 (例えば、水素化アルミニウムリチウムまたは  
水素化ホウ素ナトリウム)〕、または有機金属錯体〔例えば、ボラン-メチル  
サルファイド、9-ボラビシクロノナン (9-BBN)、トリエチルシラン、  
トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムな

ど] をあげることができる。さらに必要により、ルイス酸（四塩化チタン等）を添加剤として使用することができる。

また本還元的縮合反応は、還元剤を存在させる代りに接触水素化により実施することもでき、例えば、白金触媒、パラジウム-炭素などの適当な触媒を用いて、適当な溶媒中、水素気流下に実施することもできる。

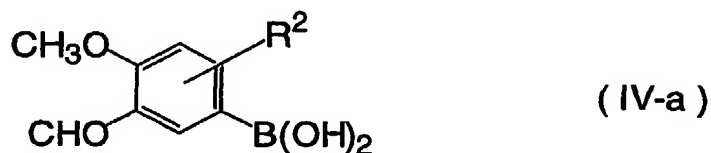
溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればいずれも用いることができ、そのようなものとしては、例えば、ジメチルホルムアミド、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエン）、塩素化炭化水素類（例えば、ジクロロメタンまたはジクロロエタン）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンおよび1, 2-ジメトキシエタン）、およびアルコール類（例えば、エタノール）、あるいはこれらの混合溶媒などがあげられる。

また、本還元的縮合反応には、酸類を触媒量添加することが好ましく、そのような酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、メタンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸などの有機酸、塩酸、硝酸、硫酸などの無機酸があげられる。

本還元的縮合反応は、冷却下から加熱下、好ましくは0℃から反応混合物の環流温度まで、より好ましくは10℃～50℃で好適に実施することができる。

原料化合物（III）またはその塩は、例えば、以下に記載のA法、B法、C法またはD法のいずれかの方法により製することができる。すなわち、化合物（III）は、

A法： 式（IV-a）：



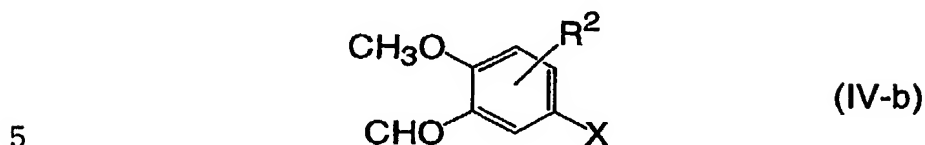
式中、R<sup>2</sup>は前記と同一意味を有する、  
で示される化合物と、一般式（V-a）：



式中、Xはハロゲン原子またはトリフルオロメタンサルホニルオキシ基

を表し、 $R^1$ は前記と同一意味を有する、  
 で示される化合物をカップリングさせ、ついで所望により塩に変換することにより製するか；

B法： 一般式 (IV-b)：

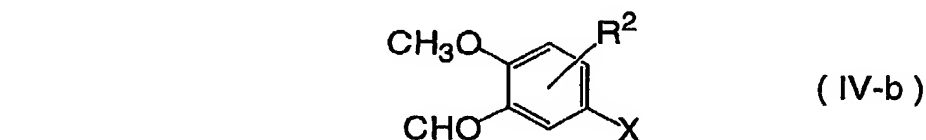


式中、Xはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表し、 $R^2$ は前記と同一意味を有する、  
 で示される化合物と、一般式 (V-b)：



10 式中、 $R^1$ は前記と同一意味を有する、  
 で示される化合物をカップリングさせ、ついで所望により塩に変換することにより製するか；

C法： 一般式 (IV-b)：

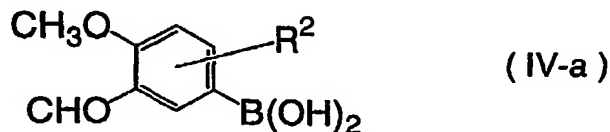


式中、 $R^2$ 及びXは前記と同一意味を有する、  
 で示される化合物と、一般式 (V-c)：



20 式中、Yは低級アルキル基を表し、 $R^1$ は前記と同一意味を有する、  
 で示される化合物をカップリングさせ、ついで所望により塩に変換することにより製するか；或いは、

D法： 式 (IV-a)：



式中、 $R^2$ は前記と同一意味を有する、



で示される化合物と、一般式 (V-d) :



式中、 $\text{R}^1$ は前記と同一意味を有する、

で示される化合物をカップリングさせ、ついで所望により塩に変換することにより製することができる。

- 5      A法およびB法は、例えば鈴木カップリング反応などの常法に従って（鈴木カップリング反応については、例えば(a) Synth. Commun.、11巻、513頁、1981年、(b) Pure and Appl. Chem.、57巻、1749頁、1985年、(c) Chem. Rev.、95巻、2457頁、1995年、(d) J. Org. Chem.、57巻、379頁、1992年、(e) Acta  
10    Chemica Scandinavica、47巻、221頁、1993年などを参照）、適当な溶媒中、塩基および触媒の存在下を実施することができる。

- 触媒としては、パラジウム触媒（酢酸パラジウム、塩化パラジウム、塩化ビストリフェニルホスフィンパラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムなど）を好適に用いることができる。また、酢酸パラジウム、塩化パ  
15    ラジウムなどの配位子のない2価のパラジウム触媒を使用するときは、トリトリルホスフィンなどのリン化合物を添加すると良い。

塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属を好適に用いることができる。

- 溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれのものでも良く、  
20    ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、エタノール、水、またはその混合物を好適に使用することができる。

本反応は、冷却下から加熱下、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $180^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $40^{\circ}\text{C}$ ～ $120^{\circ}\text{C}$ で好適に実施することができる。

- 25    C法は、ステイル(Stille)カップリング反応（例えば、Angew. Chem. Int. Ed. Engl.、25巻、508頁、1986年）などの常法に従って、適当な溶媒中、触媒の存在下を実施することができる。

触媒としては、パラジウム触媒（酢酸パラジウム、塩化パラジウム、塩化ビ

ストリフェニルホスフィンパラジウムなど)を好適に用いることができる。

溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれのものでも良く、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、またはその混合物を好適に使用することができる。

- 5     本反応は、冷却下から加熱下、好ましくは40℃～120℃で好適に実施することができる。

D法は、例えばテトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、39巻、2933頁、1998年に記載の方法に従って、適当な溶媒中、塩基及び触媒の存在下に実施することができる。

- 10    触媒としては、酢酸銅などの銅触媒を好適に用いることができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ピリジンなどのアミン類を好適に用いることができる。

溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれのものでも良く、ジクロロメタンを好適に使用することができる。

- 15    本反応は、冷却下から加熱下、好ましくは0℃～100℃、より好ましくは10℃～40℃で好適に実施することができる。

また、原料化合物 (I I) およびその塩は、例えば、WO 95/08549パンフレットまたはバイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レター (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter)、6巻、1015頁、1996年に記載された方法により製することができる。

- 20    本明細書において、低級アルキル基とは、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味し、好ましくは炭素数1～4のものを意味する。低級アルコキシ基とは、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソ  
25    プロポキシ基、ブトキシ基等、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基を意味し、好ましくは炭素数1～4のものを意味する。

#### 実施例

以下に、実施例および参考例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本

発明は実施例により限定されるものではない。

#### 実施例 1

- (±) - (シス-2-フェニルピペリジン-3-イル) アミン(150 mg)、5-(N-メチルインドール-5-イル)-2-メトキシベンズアルデヒド(248 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(271 mg)及び酢酸(0.2 ml)をジクロロメタン(6 ml)に加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム及び飽和重曹水を加えた。次いで有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下にて留去した後、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1)で精製した。これを酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液で処理した。得られた混合物を減圧下で濃縮後、ジエチルエーテルで結晶化することにより (±) - (シス-2-フェニルピペリジン-3-イル) [2-メトキシ-5-(1-メチルインドール-5-イル)ベンジル]アミン・2塩酸塩(136 mg)を得た。融点:200-204℃(分解)。

#### 15 実施例 2 ~ 12

実施例 1 と同様にして、表 1 記載の化合物を合成した。

表 1

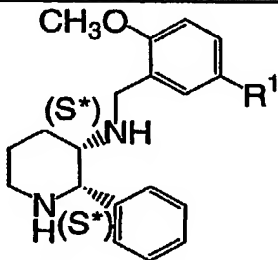
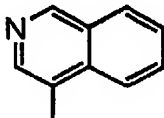
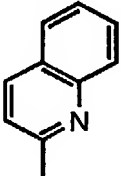
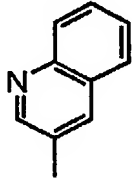
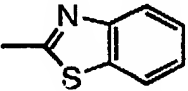
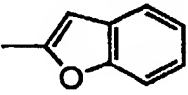
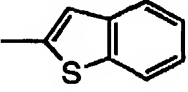
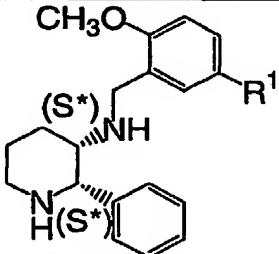
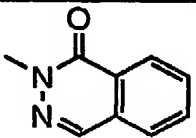
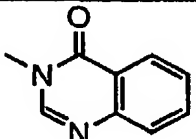
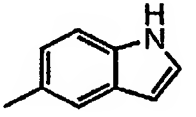
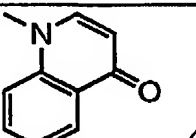
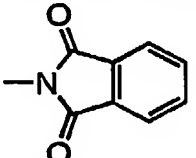
		
実施例	R <sup>1</sup>	融点 (℃)
2	 (3 塩酸塩)	156 - 160 (分解)
3	 (3 塩酸塩)	225 - 228 (分解)
4	 (3 塩酸塩)	233 - 237 (分解)
5	 (2 塩酸塩)	232 - 235 (分解)
6	 (2 塩酸塩)	241 - 244 (分解)
7	 (2 塩酸塩)	233 - 235 (分解)

表 1 (続き)

		
実施例	R <sup>1</sup>	融点 (℃)
8	 (2 塩酸塩)	214-217 (分解)
9	 (2 塩酸塩)	251-253 (分解)
10	 (2 塩酸塩)	225-229 (分解)
11	 (2 塩酸塩)	230-233 (分解)
12	 (2 塩酸塩)	147-148

## 実施例 13

- 5 [(2S, 3S)-2-フェニルピペリジン-3-イル]アミン・(2R, 3R)-ビス(4-メチルペンゾイルオキシ)コハク酸塩(200 mg)、5-(6-フルオロ-4 (3H)-キナゾリノン-3-イル)-2-メトキシベンズアルデヒド(117 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(377 mg)及び酢酸(0.2 ml)をジクロロメタン(6

- ml)に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム(20 ml)及び飽和重曹水(10 ml)を加えた。次いで有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=5:1)で精製した。これを酢酸エチルに溶解し4N 塩化水素の酢酸エチル溶液で処理した。減圧下濃縮後、ジエチルエーテルで結晶化することにより[(2S, 3S)-2-フェニルピペリジン-3-イル][2-メトキシ-5-(6-フルオロ-4 (3H)-キナゾリノン-3-イル)ベンジル]アミン・2塩酸塩(146 mg)を得た。融点：259-262℃(分解)。
- 5

#### 実施例 14～80

- 10 実施例 13と同様にして、表2～表5記載の化合物を合成した。

表 2

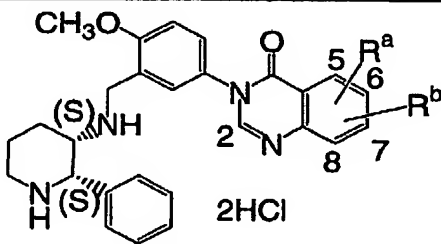
			
実施例	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	融点 (℃)
14	水素	水素	252-254 (分解)
15	6-メチル	水素	260-261 (分解)
16	6-クロロ	水素	274-275 (分解)
17	7-クロロ	水素	263-265 (分解)
18	5-メチル	水素	251-252 (分解)
19	8-メチル	水素	264-266 (分解)
20	5-クロロ	水素	238-240 (分解)
21	8-クロロ	水素	283-284 (分解)
22	8-トリフルオロ メチル	水素	280-281 (分解)
23	7-メチル	水素	239-241 (分解)

表 2 (続き)

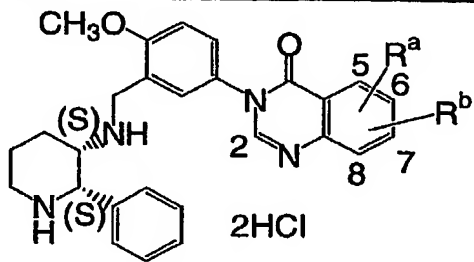
			
実施例	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	融点 (℃)
24	6-メトキシ	7-メトキシ	229-231 (分解)
25	6-ニトロ	水素	281-284 (分解)
26	6-フルオロ	7-フルオロ	284-286 (分解)
27	6-クロロ	8-クロロ	300-302 (分解)
28	7-フルオロ	水素	254-256 (分解)
29	6-メチル	8-メチル	275-280 (分解)
30	2-メチル	水素	238-240 (分解)
31	2-トリフルオロ メチル	水素	221-222 (分解)
32	6-ブロモ	水素	253-256 (分解)
33	6-メトキシ	水素	217-219 (分解)
34	6-シアノ	水素	257-260 (分解)



表 3

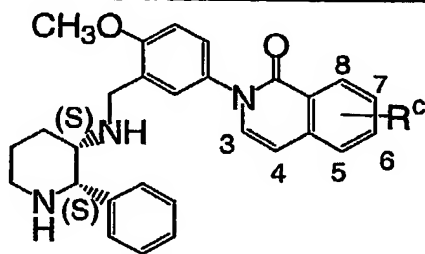
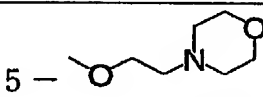
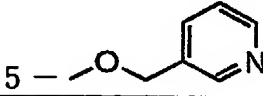
		
実施例	R <sup>c</sup>	融点 (℃)
3 5	水素 (2 塩酸塩)	2 5 6 - 2 5 7 (分解)
3 6	3 - メチル (2 塩酸塩)	2 4 0 - 2 5 0 (分解)
3 7	4 - メチル (2 塩酸塩)	2 5 5 - 2 6 0 (分解)
3 8	5 - メチル (2 塩酸塩)	2 7 5 - 2 7 8 (分解)
3 9	6 - メチル (2 塩酸塩)	2 6 9 - 2 7 3 (分解)
4 0	7 - メチル (2 塩酸塩)	2 6 8 - 2 7 3 (分解)
4 1	8 - メチル (2 塩酸塩)	2 6 2 - 2 6 6 (分解)
4 2	 (3 塩酸塩)	2 3 0 - 2 3 4 (分解)
4 3	 (3 塩酸塩)	2 3 8 - 2 4 2 (分解)
4 4	3 - クロロ	2 3 9 - 2 4 2 (分解)
4 5	5 - フルオロ	2 7 4 - 2 7 7 (分解)
4 6	6 - クロロ	2 4 4 - 2 4 9 (分解)
4 7	6 - フルオロ	2 5 2 - 2 5 5 (分解)
4 8	7 - クロロ	2 5 4 - 2 5 8 (分解)
4 9	7 - フルオロ	2 5 3 - 2 5 7 (分解)
5 0	7 - トリフルオロメチル	2 6 1 - 2 6 6 (分解)

表 4

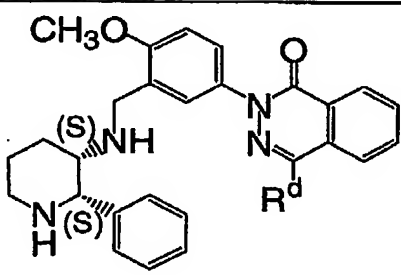
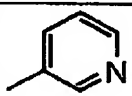
		
実施例	R <sup>d</sup>	融点 (℃)
5 1	メチル (2 塩酸塩)	2 1 1 - 2 1 4 (分解)
5 2	 (3 塩酸塩)	2 5 4 - 2 5 7 (分解)

表 5

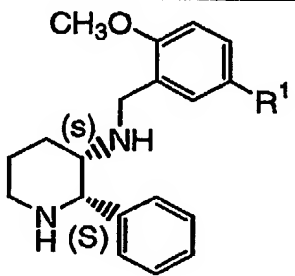
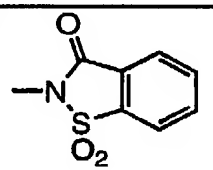
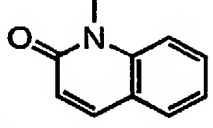
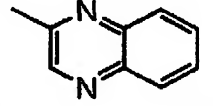
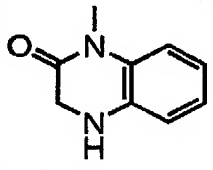
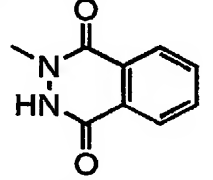
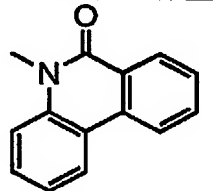
		
実施例	R <sup>1</sup>	融点 (℃)
5 3	 (2 塩酸塩)	217-218 (分解)
5 4	 (2 塩酸塩)	223-225 (分解)
5 5	 (2 塩酸塩)	264-266 (分解)
5 6	 (3 塩酸塩)	257-260 (分解)
5 7	 (2 塩酸塩)	270-273 (分解)
5 8	 (2 塩酸塩)	237-240 (分解)

表 5 (続き)

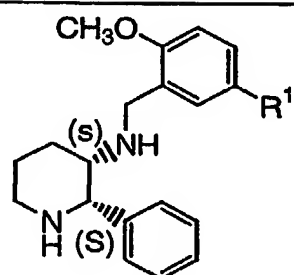
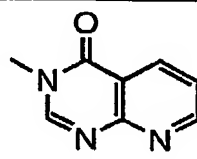
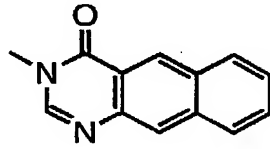
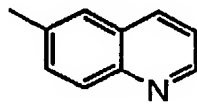
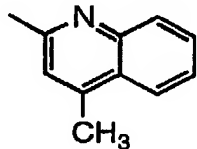
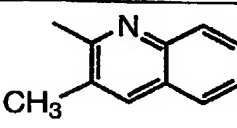
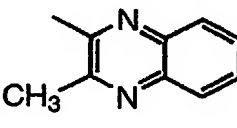
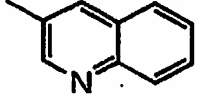
		
実施例	R <sup>1</sup>	融点 (℃)
5 9	 (3 塩酸塩)	2 3 4 - 2 3 7 (分解)
6 0	 (2 塩酸塩)	2 3 4 - 2 3 5 (分解)
6 1	 (3 塩酸塩)	2 3 2 - 2 3 6 (分解)
6 2	 (3 塩酸塩)	2 2 9 - 2 3 2 (分解)
6 3	 (3 塩酸塩)	2 2 2 - 2 2 5 (分解)
6 4	 (2 塩酸塩)	2 5 9 - 2 6 1 (分解)
6 5	 (3 塩酸塩)	2 2 7 - 2 3 0 (分解)

表 5 (続き)

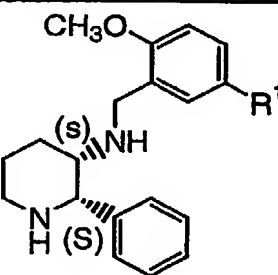
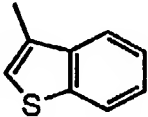
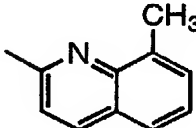
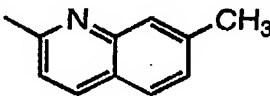
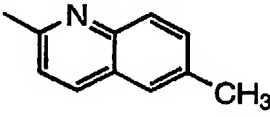
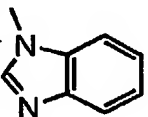
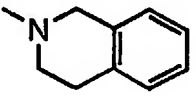
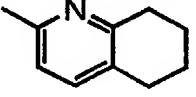
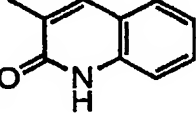
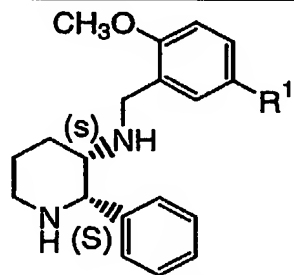
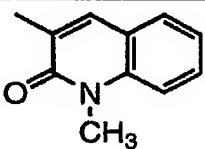
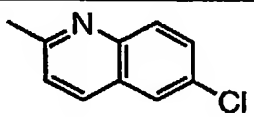
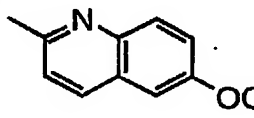
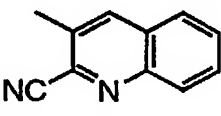
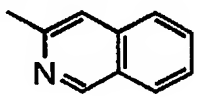
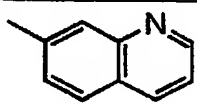
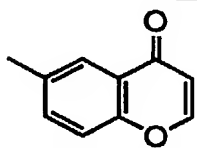
		
実施例	R <sup>1</sup>	融点 (℃)
6 6	 (2 塩酸塩)	2 6 1 - 2 6 3 (分解)
6 7	 (3 塩酸塩)	2 4 2 - 2 4 5 (分解)
6 8	 (3 塩酸塩)	2 1 9 - 2 2 1 (分解)
6 9	 (3 塩酸塩)	2 2 4 - 2 2 5 (分解)
7 0	 (3 塩酸塩)	2 6 0 - 2 6 3 (分解)
7 1	 (3 塩酸塩)	2 3 7 - 2 3 9 (分解)
7 2	 (3 塩酸塩)	2 1 5 - 2 1 7 (分解)
7 3	 (2 塩酸塩)	2 1 8 - 2 2 1 (分解)

表 5 (続き)

		
実施例	R <sup>1</sup>	融点 (°C)
7 4	 (2 塩酸塩)	2 0 7 - 2 1 0 (分解)
7 5	 (3 塩酸塩)	2 2 1 - 2 2 2 (分解)
7 6	 (3 塩酸塩)	2 2 2 - 2 2 4 (分解)
7 7	 (3 塩酸塩)	2 7 0 - 2 7 2 (分解)
7 8	 (3 塩酸塩)	2 3 0 - 2 3 1 (分解)
7 9	 (3 塩酸塩)	2 3 5 - 2 3 8 (分解)
8 0	 (2 塩酸塩)	2 4 3 - 2 4 5 (分解)

## 実施例 8 1

5 [(2S, 3S)-2-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]アミン・(2R, 3R)-ピ

ス(4-メチルベンゾイルオキシ)コハク酸塩(258 mg)、5-(3-キノリニル)-2-メトキシベンズアルデヒド(123 mg)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(377 mg)をジクロロメタン(10 ml)に加え、室温で6時間攪拌した。反応後、反応液にクロロホルム(20 ml)及び飽和重曹水(10 ml)を加えた。次いで、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=20:1)で精製した。これを酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液で処理した。減圧下濃縮後、ジエチルエーテルで結晶化することにより[(2S, 3S)-2-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル][2-メトキシ-5-(3-キノリニル)ベンジル]アミン・3塩酸塩(129 mg)を得た。融点：233-236℃(分解)。

#### 参考例 1

(1) 5-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒド(100 g)、オルトギ酸メチル(100 ml)及び強酸性イオン交換樹脂(5g)をメタノール(800 ml)に加え、2時間加熱還流した。樹脂をろ別後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を蒸留し、5-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒドジメチルアセタール(119 g)を得た。沸点：98-100℃/1 mmHg。

(2) 5-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒドジメチルアセタール(119 g)をテトラヒドロフラン(740 ml)に溶解した後、窒素気流下、-60℃に冷却した。この溶液に、n-ブチルリチウム(313 ml, 1.6Mヘキサン溶液)を滴下した。同温で30分攪拌した後、これにトリメチルボレート(256 ml)を滴下した。得られた混合液を15分間同温で攪拌した後、室温まで昇温した。この混合液に6N塩酸を加えた後、ジクロロメタンを加えた。有機層を分離し、2N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。水層を6N塩酸で酸性にした後、析出した結晶を濾取し、水及びエーテルで順次洗浄することにより、3-ホルミル-4-メトキシフェニルボロン酸(60g)を得た。融点：234-236℃。

#### 参考例 2

5-ブロモインドール(2 g)をジメチルホルムアミド(20 ml)に溶解した後、0℃に冷却し、水素化ナトリウム(490 mg, 62%)を加えた。同温で30分攪拌した後、ヨウ化メチル(6.4 ml)を加えた。得られた混合液を室温まで昇温後、同

- 5 温で 30 分攪拌した。クエン酸水溶液を加えた後、酢酸エチルと水の混合溶媒中に注ぎ、有機層を分離した。次いで食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10:1)で精製し、5-ブロモ-1-メチルインドール(2.1g)を得た。MS：209 (M<sup>+</sup>)。

#### 参考例 3

- 10 トリフェニルホスフィン(27g)をジオキサン(1000 ml)に溶解し、室温下 N-クロロサクシンイミド(13.7 g)を加え、30 分攪拌した。次いで、2-キノキサリノール(3 g)を加え、5 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をクロロホルムに溶解し、トリエチルアミンを加え塩基性にした後、再び溶媒を減圧下留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10:1)で精製し、2-クロロキノキサリン(2.5 g)を得た。融点：47-49℃。

#### 参考例 4

- 15 参考例 3 と同様にして、3-メチル-2-キノキサリノールから 2-クロロ-3-メチルキノキサリンを合成した。融点：86-87℃。

#### 参考例 5

- 20 7-ヒドロキシキノリン(1.08g)及びトリエチルアミン(1.1ml)をジクロロメタン(10 ml)に溶解した後、0℃に冷却しトリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.5ml)を加えた。室温まで昇温後、同温で 2 時間攪拌する。この混合液をジクロロメタンと飽和重曹水の混合溶媒中に注ぎ、有機層を分離した。次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下にて留去後、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=6:1)で精製することにより 7-トリフルオロメタンスルホニルオキシキノリン(1.7g)を得た。融点：57-58℃。

25

#### 参考例 6

上記参考例 5 と同様にして、3-ヒドロキシイソキノリンから 3-トリフルオロメタンスルホニルオキシイソキノリン(1.7g)を合成した。MS：278(MH<sup>+</sup>)。

#### 参考例 7



- (1) 6-メトキシキノリン(3.18g)をジクロロメタン(30 ml)に溶解した後、0℃に冷却し m-クロロ過安息香酸 (5.18g)を加えた。室温まで昇温後、同温で 20 時間攪拌する。無水炭酸カリウムを加え 30 分攪拌後ろ過した。ろ液を減圧にて留去後、ジエチルエーテルで結晶化することにより 6-メトキシキノリン N-オキシド(2.6g)を得た。融点：101–103℃。

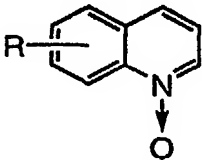
- (2) 6-メトキシキノリン N-オキシド(2.45g)及びジメチルホルムアミド(1ml)をトルエン (10 ml)に溶解した後、オキシ塩化リン(10ml)を加えた。100℃で 30 分間攪拌した後、放冷し、ジクロロメタンと飽和重曹水の混合溶媒中に注いだ。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下にて留去後、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=8:1)で精製し、イソプロピルエーテルで結晶化を行うことにより 2-クロロ-6-メトキシキノリン(1.3g)を得た。融点：107–109℃。

#### 参考例 8～11

- (1) 上記参考例 7－(1)と同様にして、表 6 に記載の化合物を合成した。

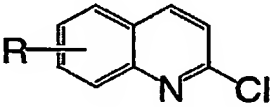
15

表 6

		
参考例	R	物性値
8－(1)	6－クロロ	融点：127–128℃
9－(1)	6－メチル	融点：70–71℃
10－(1)	7－メチル	融点：78–81℃
11－(1)	8－メチル	MS：160 (MH <sup>+</sup> )

- (2) 上記参考例 7－(2)と同様にして表 7 に記載の化合物を合成した。

表 7

		
参考例	R	融点 (°C)
8 - (2)	6 - クロロ	164 - 166
9 - (2)	6 - メチル	110 - 114
10 - (2)	7 - メチル	81 - 83
11 - (2)	8 - メチル	57 - 59

## 参考例 1 2

- 5 (1) 参考例 7 - (1) と同様にして、3-プロモキノリンから、3-プロモキノリン N-オキシドを得た。融点：103 - 105 °C。

- (2) 3-プロモキノリン N-オキシド(3.0g)、トリメチルシリルシアニド(2.1ml)をテトラヒドロフラン(90 ml)に溶解した後、加熱還流下で 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(4.5ml)を滴下し、同温で 30 分攪拌した。放  
 10 冷後、反応液を減圧にて留去後、残査をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、ジエチルエーテルで結晶化を行うことにより 2-シアノ-3-プロモキノリン(724mg)を得た。融点：135 - 137 °C。

## 参考例 1 3

- 3-プロモキノリン N-オキシド(7.2g)を水酸化ナトリウム(2.95g)の水  
 15 (100ml)溶液とジクロロメタン(50 ml)の混合液中に加えた後、ベンゾイルクロリド(4.5 ml)を滴下した。滴下後、室温で 1 時間攪拌し、生成した結晶を水及びジエチルエーテルで順次洗浄することにより 3-プロモ-2-キノロン(3.6g)を得た。融点：260 - 263 °C。

## 参考例 1 4

- 20 3-プロモ-2-キノロン(1.7 g)をジメチルホルムアミド (20 ml)に溶解した後、0°Cに冷却し、水素化ナトリウム(364 mg, 62 %)を加えた。同温で 30 分攪拌し

- た後、ヨウ化メチル (2.4 ml)を加えた。得られた混合液を室温まで昇温後、同温で 30 分攪拌した。クエン酸水溶液(30ml)を加えた後、酢酸エチル(100ml)、水(100 ml)の混合溶媒中に注ぎ、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗  
5 浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下にて留去後、ジエチル  
エーテルで結晶化を行うことにより 3-プロモ-1-メチル-2-キノロン(1.3g)を  
得た。融点：150-151℃。

#### 参考例 1 5

- 水冷下、2-オキソ-1-シクロヘキサンプロピオニトリル(10.0 g)を濃硫酸  
(40ml)に滴下した。滴下後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷水(200ml)に  
10 注いだ後、ジクロロメタンを加え、水層を分離した。水層を水酸化ナトリウム  
水溶液で中和した後、クロロホルムを加え有機層を分離した。有機層を飽和食  
塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下にて留去後、  
ジエチルエーテルで結晶化を行うことにより 5,6,7,8-テトラヒドロ-2-キノロ  
ン(3.7g)を得た。融点：206-207℃。

#### 15 参考例 1 6

- 5,6,7,8-テトラヒドロ-2-キノロン(3.54g)、ジメチルホルムアミド(1ml)及  
びオキシ塩化リン(22ml)を混合し、還流下で 5 時間攪拌した。放冷後、ジクロ  
ロメタンと飽和炭酸カリウム水溶液の混合溶媒中に注ぎ、有機層を分離した。  
次いで有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧  
20 下にて留去後、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10:1)  
で精製することにより 5,6,7,8-テトラヒドロ-2-クロロキノリン(1.2g)を得た。  
MS：168 (MH<sup>+</sup>)。

#### 参考例 1 7

- 3-ホルミル-4-メトキシフェニルボロン酸(1.0 g)、2-クロロキノキサ  
リン(1.4 g)、酢酸パラジウム(62 mg)、トリトリルホスフィン(169 mg)及び 2N  
25 炭酸ナトリウム水溶液(4.2 ml)をジメチルホルムアミド(10 ml)に加え、窒素  
気流下 100℃で 30 分攪拌した。放冷後、反応混合物を酢酸エチルと飽和重曹  
水の混合溶媒中に注いだ後、有機層を分離した。次いで有機層を食塩水で洗浄  
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下にて留去後、ジエチルエー

テルで結晶化することにより、5-（キノキサリン-2-イル）-2-メトキシベンズアルデヒド(2.1 g)を得た。融点：185-187℃。

### 参考例 18-39

参考例 17と同様にして、表8記載の化合物（参考例 18-39）を合成した。なお、参考例 37および38に記載された化合物の合成にあたっては、参考例 5および参考例 6で得られた化合物を原料化合物として用いた。

表 8

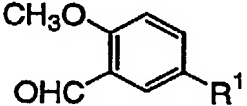
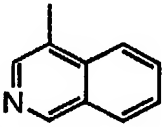
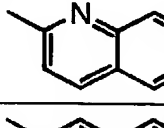
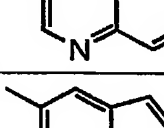
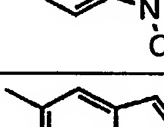
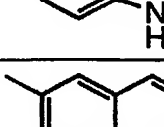
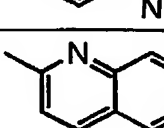
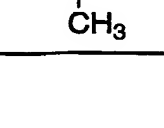
		
参考例	R <sup>1</sup>	融点 (℃)
18		137-138
19		103-105
20		144-146
21		124-125
22		178-180
23		176-179
24		116-118

表 8 (続き)

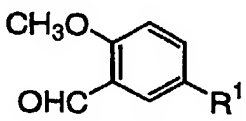
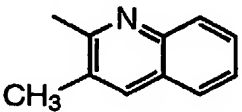
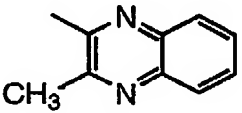
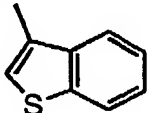
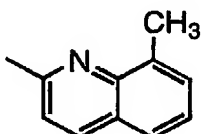
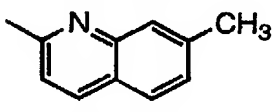
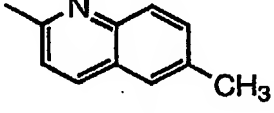
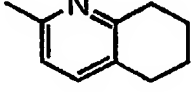
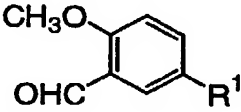
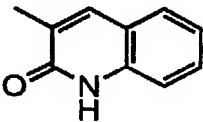
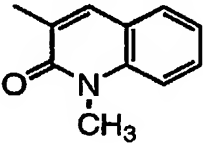
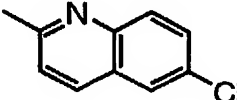
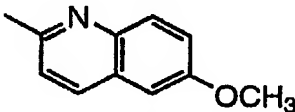
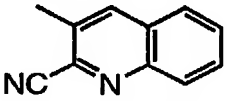
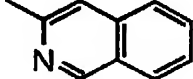
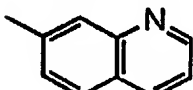
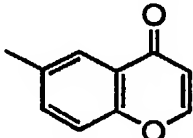
		
参考例	R <sup>1</sup>	融点 (℃)
2 5		1 2 7 - 1 2 9
2 6		1 4 1 - 1 4 3
2 7		7 7 - 7 8
2 8		1 2 2 - 1 2 3
2 9		1 1 9 - 1 2 0
3 0		1 6 5 - 1 6 6
3 1		9 5 - 9 6

表 8 (続き)

		
参考例	R <sup>1</sup>	融点 (°C)
32		204-206
33		195-197
34		219-221
35		150-152
36		222-224
37		157-159
38		138-141
39		212-215

## 参考例 40

5 5-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒド(1.6 g)、2-ベンゾ[b]チオフェ

- ンボロン酸(1.1 g)、酢酸パラジウム(139 mg)、トリトリルホスフィン (376 mg) 及び 2N 炭酸ナトリウム水溶液(3.7 ml)をジメチルホルムアミド(15 ml)に加え、窒素気流下 100℃で 1 時間攪拌した。放冷後、反応混合物を酢酸エチルと飽和重曹水の混合溶媒中に注いだ後、有機層を分離した。次いで有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下にて留去後、酢酸エチルで結晶化することにより、5-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メトキシベンズアルデヒド(1.0g)を得た。融点：169-171℃。

#### 参考例 4 1

- 参考例 4 0 と同様にして、5-(ベンゾ[b]フラン-2-イル)-2-メトキシベンズアルデヒドを合成した。融点：182-184℃。

#### 参考例 4 2

- ベンゾ[d]チアゾール(2.9 g)をテトラヒドロフラン(30 ml)に溶解した後、窒素気流下、-70℃に冷却しn-ブチルリチウム(15 ml, 1.6M ヘキサン溶液)を滴下した。同温で 30 分攪拌した後、塩化トリブチルスズ (6.9 ml)を滴下した。15 分間同温で攪拌した後、室温まで昇温した。溶媒を減圧下にて留去した後、ジエチルエーテルを加え不溶物を除去した。溶媒を減圧下にて留去した後、蒸留し、2-(トリブチルスズ)ベンゾ[d]チアゾール (7.0 g)を得た。沸点：150-152℃/0.9 mmHg。

#### 参考例 4 3

- 5-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒド(1.0 g)、2-(トリブチルスズ)ベンゾ[d]チアゾール (6.5 g)及び塩化ビストリフェニルホスフィンパラジウム(326 mg)をジメチルホルムアミド(10 ml)に加え、窒素気流下 120℃で 30 分攪拌した。放冷後、反応混合物を酢酸エチルとフッ化カリウム水溶液の混合溶媒中に注いだ後、有機層を分離した。次いで有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下にて留去後、ジエチルエーテルで結晶化することにより、5-(2-ベンゾ[d]チアゾリル)-2-メトキシベンズアルデヒド(451 mg)を得た。融点：191-193℃。

#### 参考例 4 4

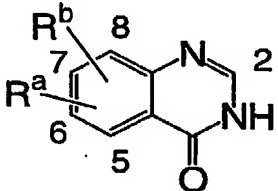
- 5-フルオロ-2-アミノ安息香酸(3.5 g)とギ酸アミド(3.6 ml)を混合し、

130℃で1時間攪拌し、さらに180℃で1時間攪拌した。放冷後、エタノールで結晶化することにより6-フルオロ-4-キナゾリノン(3.0 g)を得た。融点：255-257℃。

参考例 4 5 - 6 1

- 5 参考例 4 4 と同様にして、表 9 記載の化合物を合成した。

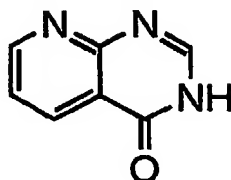
表 9

			
参考例	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	融点(℃)
4 5	6-メチル	水素	2 6 1 - 2 6 2
4 6	6-クロロ	水素	2 7 0 - 2 7 2
4 7	7-クロロ	水素	2 5 4 - 2 5 6
4 8	5-メチル	水素	2 2 5 - 2 2 7
4 9	8-メチル	水素	2 5 6 - 2 5 8
5 0	5-クロロ	水素	2 1 2 - 2 1 5
5 1	8-クロロ	水素	3 1 1 - 3 1 3
5 2	8-トリフルオロ メチル	水素	2 3 5 - 2 3 6
5 3	7-メチル	水素	2 4 2 - 2 4 5
5 4	6-メトキシ	7-メトキシ	3 0 0 - 3 0 2
5 5	6-ニトロ	水素	2 7 3 - 2 7 5
5 6	6-フルオロ	7-フルオロ	2 6 7 - 2 6 8
5 7	6-クロロ	8-クロロ	3 5 2 - 3 5 3
5 8	7-フルオロ	水素	2 4 7 - 2 4 8
5 9	6-メチル	8-メチル	2 5 2 - 2 5 5
6 0	6-プロモ	水素	2 7 2 - 2 7 4
6 1	6-メトキシ	水素	2 4 8 - 2 4 9



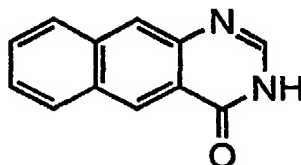
## 参考例 6 2

参考例 4 4 と同様にして、下記ピリド [2, 3 - d] ピリミジン-4 (3 H) -オンを合成した。融点：258-259℃



## 5 参考例 6 3

参考例 4 4 と同様にして、下記ベンゾ [g] キナゾリン-4 (3 H) -オンを合成した。融点：282-283℃



## 参考例 6 4

- 10 2-アセチル安息香酸(3.0g)とヒドラジン 1 水和物(9 ml)を混合し、2 時間加熱還流した。放冷後、析出した結晶を濾取した。これを、水及びジエチルエーテルで順次洗浄後、乾燥することにより、4-メチル-1 (2H) -フタラジノン(2.8 g)を得た。融点：226-227℃。

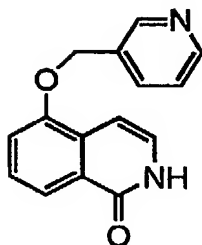
## 参考例 6 5

- 15 1,5-イソキノリンジオール(20 g)をテトラヒドロフラン(480 ml)に懸濁した後、0℃に冷却し 4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン(15 ml)とトリフェニルホスフィン(35.8g)を加えた。次いで、ジエチルアゾジカルボキシレート(23.5 ml)のテトラヒドロフラン(80 ml)溶液を滴下する。30 分間攪拌した後、室温まで昇温した。同温で 16 時間攪拌した後、溶媒を減圧下にて留去した。
- 20 残渣にジクロロメタン及び 1N 塩酸水溶液を加えた後、水層を分離し、2N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した。ジクロロメタンを加え、有機層を分離した。次いで有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下にて留去後、ジエチルエーテルで結晶化することにより、5-[2-(4-モルホリノ)エトキシ]-1-イソキノロン(21.6 g)を得た。融点：173-

175℃。

#### 参考例 6 6

参考例 6 5 と同様にして、下記 5- (3-ピリジルメトキシ) -1-イソキノロンを合成した。融点：192-195℃



5

#### 参考例 6 7

(1) ジエチルエーテル(150 ml)に *n*-ブチルリチウム(78 ml、1.6M ヘキサン溶液)を加えた後、窒素気流下、-70℃に冷却した。次いで 3-ブロモピリジン(18.9 g)のジエチルエーテル(150 ml)溶液を同温で滴下した。同温で 30 分攪拌した後、無水フタル酸(21.3 g)のテトラヒドロフラン(150 ml)溶液を同温で滴下した。同温で 2 時間攪拌した後、室温まで昇温した。水を加えた後、水層を分離し、2N 塩酸水溶液を加えて酸性 (pH=4) にした。これにジクロロメタン(200ml)を加え、有機層を分離した。次いで有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下にて留去後、酢酸エチルで結晶化することにより、2-ニコチノイル安息香酸(12.0 g)を得た。融点：176-179℃。

10

15

(2) 2-ニコチノイル安息香酸(11.5 g)をエタノール(300 ml)に懸濁し、ヒドラジン 1 水和物(3.7 ml)加え、7 時間加熱還流した。放冷後、析出した結晶をエタノールで洗浄することにより、4-ニコチノイル-1(2H)-フタラジノン (9.9 g)を得た。融点：>250℃。

20

#### 参考例 6 8

窒素気流下、*n*-ブチルリチウム(40 ml、1.6Mヘキサン溶液)をテトラヒドロフラン (100 ml) に滴下し、これを-78℃に冷却し、次いでジエチルアミン(914mg)のテトラヒドロフラン 25ml 溶液を滴下した。滴下後 0℃に昇温し、30 分攪拌した後、再び反応混合物を-78℃に冷却した。ここに *o*-ト

25

ルイル酸(3.40g)のテトラヒドロフラン 25ml 溶液を滴下した。滴下後 0℃に昇温し、30 分攪拌した後、再び反応混合物を-78℃に冷却し、アセトニトリル(1.96ml)のテトラヒドロフラン 25ml 溶液を滴下した。滴下後、室温で一晩攪拌した。反応混合物に塩酸水溶液を加えた後に、酢酸エチルで抽出を行った。

- 5 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル=4 : 1 ~ 酢酸エチルのみ) で精製し、3-メチル-1-イソキノロン(95.3mg)を得た。融点: 212-215℃。

#### 参考例 6 9

- 10 (1) 4-プロモイソキノリン(10.4g)及び塩化1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンニッケル(I I)(2.71g)のジエチルエーテル 200ml 溶液に、3.0M メチルマグネシウムプロミド/ジエチルエーテル溶液(33ml)を 0℃で滴下し、7 時間加熱還流した。反応混合物に水を加えた後、不溶物をセライトでろ去した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、2N 塩酸水溶液を加えた。この水層に、20%水酸化
- 15 ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル 1/1) で精製し、4-メチルイソキノリン(7.16g)を得た。MS: 144 (MH<sup>+</sup>)。

- (2) 4-メチルイソキノリン(3.02g)のクロロホルム溶液 50ml を 0℃に冷却し、*m*-クロロ過安息香酸(4.0g)を加えて、室温で3時間攪拌した。その後、反応混合物を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル、次いでクロロホルム/メタノール=9/1) を用いて精製した。得られた化合物をジイソプロピルエーテルで洗浄した後、ろ取し、4-メチルイソキノリンN-オキシド(2.23g)を得た。融点: 130-131℃。

- 25 (3) 4-メチルイソキノリンN-オキシド(2.22g)のジメチルホルムアミド 30ml 溶液に無水トリフルオロ酢酸(3.87ml)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、次いで 2N 塩酸水溶液を加えて水層を酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 1/2~0/1) で精製し、得られた化合物をエーテルで洗浄、ろ取し、4-メチル-1-イソキノロン (2.23g) を得た。融点: 170-172°C。

#### 参考例 70

- 5 (1) 3-ブromo-*o*-キシレン (14.8g) のテトラヒドロフラン 300ml 溶液にマグネシウム (2.92g) を加え、3.5 時間加熱還流した。反応混合物を 0°C に冷却後、ジメチルホルムアミド (10ml) のテトラヒドロフラン 30ml 溶液を滴下した。30 分室温で攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、次いで不溶物をセライトでろ去した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) で精製し、2,3-ジメチルベンズアルデヒド (9.83g) を得た。MS: 134 ( $M^+$ )。
- 10

- (2) 2,3-ジメチルベンズアルデヒド (9.80g)、シクロヘキシルアミン (8.70g) 及び *p*-トルエンスルホン酸 (695mg) のトルエン 150ml 溶液を、ディーン・スターク (Dean-Stark) 装置を用いて一晩加熱還流した。反応混合物を冷却後、析出する結晶をろ去した。ろ液を減圧下にて濃縮して 2,3-ジメチルベンズアルデヒド シクロヘキシルイミン (14.57g) を得た。融点: 40-44°C。
- 15

- (3) 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (5.93g) のテトラヒドロフラン 100ml 溶液を -15°C に冷却し、ここに 1.3M *s*-ブチルリチウム/シクロヘキサン溶液 (32.3ml) を加え、-15°C で 15 分攪拌した。更に同温下で 2,3-ジメチルベンズアルデヒド シクロヘキシルイミン (4.30 g) を加え、0°C で 20 分攪拌した。これにジメチルホルムアミド (2.71ml) を加えた後、室温に昇温し、45 分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下にて濃縮した。残渣をエタノールに溶解し、28% アンモニア水溶液 100ml 及び酢酸 6ml を加え、一晩加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した後、有機層に 1N 塩酸水溶液 150ml を加えた。この水層に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-
- 20
- 25

ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、5-メチルイソキノリン(621mg)を得た。MS: 144 ( $MH^+$ )。

(4) 参考例69(2)と同様の操作を行い、5-メチルイソキノリン(621mg)から、5-メチルイソキノリン N-オキシド(532.1mg)を得た。融点: 114-117℃。

(5) 5-メチルイソキノリン N-オキシド(521mg)に無水酢酸 11ml を加えて、5時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、トルエンを加え、減圧下にて共沸留去した。濃縮残渣をエタノールに溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 9ml を加え、1.5時間加熱還流した。反応混合物に 2N 塩酸水溶液を加えて酸性にした後、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下にて濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム、次いでクロロホルム/アセトン=20/1~10/1) で精製した。得られた化合物をジエチルエーテルで洗浄した後、ろ取し、5-メチル-1-イソキノロン(341mg)を得た。融点: 187-189℃。

#### 15 参考例71

(1) p-トルアルデヒド(8.41g)及びアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール(7.36g)のトルエン 50ml 溶液を、ディーン・スターク (Dean-Stark) 装置を用いて一晩加熱還流した。反応混合物を減圧下にて濃縮した後、トルエンを加え減圧下にて共沸留去した。残渣をテトラヒドロフラン 50ml に溶解し、-10℃に冷却した。これに塩化ギ酸エチル(6.69ml)を加え、-10℃で5分攪拌した。さらに、反応混合物を室温に昇温し、亜リン酸トリメチル(10.3ml)を加え、室温で21時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮した後、トルエンを加え減圧下にて共沸留去した。残渣をジクロロメタンに溶かし 0℃に冷却した。これに四塩化チタン(46ml)を加え、二日間加熱還流した。20%水酸化ナトリウム水溶液を反応混合物に加えて、析出した白色の不溶物をセライトでろ去した。ろ液に 1N 塩酸水溶液を加え、次いでジクロロメタンで洗浄した。この水層に 10%水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精

製し、6-メチルイソキノリン(1.19g)を得た。融点：88-91℃。

(2) 参考例 69 (2) と同様の操作を行い、6-メチルイソキノリン(888mg)から、6-メチルイソキノリン N-オキシド(887mg)を得た。融点：143-146℃。

(3) 参考例 70 (5) と同様の操作を行い、6-メチルイソキノリン N-オキシド(887mg)から、6-メチル-1-イソキノロン(651mg)を得た。融点：186-188℃。

#### 参考例 72

(1) 参考例 70 (2) と同様の操作を行い、2,5-ジメチルベンズアルデヒド(9.80g)から、2,5-ジメチルベンズアルデヒドシクロヘキシルイミン(15.7g)を得た。融点：34-36℃。

(2) 参考例 70 (3) と同様の操作を行い、2,5-ジメチルベンズアルデヒド シクロヘキシルイミン(4.31g)から、7-メチルイソキノリン(718mg)を得た。融点：64-67℃。

(3) 参考例 69 (2) と同様の操作を行い、7-メチルイソキノリン(701mg)から、7-メチルイソキノリン N-オキシド(500mg)を得た。融点：84-88℃。

(4) 参考例 70 (5) と同様の操作を行い、7-メチルイソキノリン N-オキシド(493mg)から、7-メチル-1-イソキノロン(306mg)を得た。融点：197-200℃。

#### 参考例 73

(1) 参考例 71 (1) と同様の操作を行い、o-トルアルデヒド(8.41g)から、8-メチルイソキノリン(3.59g)を得た。MS：144 (MH<sup>+</sup>)。

(2) 参考例 69 (2) と同様の操作を行い、8-メチルイソキノリン(3.57g)から、8-メチルイソキノリン N-オキシド(2.60g)を得た。融点：140-143℃。

(3) 参考例 70 (5) と同様の操作を行い、8-メチルイソキノリン N-オキシド(2.60g)から、8-メチル-1-イソキノロン(2.15g)を得た。融点：144-146℃。

#### 参考例 74

(1) 2-シアノメチル安息香酸メチルエステル(5.26g)のエタノール 40ml 溶液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (22.5ml) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。

反応液に 6N 塩酸水溶液を加えて酸性にした後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄、ろ取し、2-シアノメチル安息香酸(4.57g)を得た。融点：117-120℃。

- (2) 2-シアノメチル安息香酸(2.42g)の塩化メチレン (30ml) 溶液を 0℃  
5 に冷却し、5 塩化リン(3.44g)を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した。次いで残渣を水及びエーテルで順次洗浄した後、ろ取し、3-クロロ-1-イソキノロン(1.39g)を得た。融点：216-218℃。

#### 参考例 7 5

- o-フルオロけい皮酸(3.32g)に、塩化チオニル (30ml) 及びジメチルホルム  
10 ムアミド (0.2ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をジオキサン (5ml) に溶解した。0℃に冷却し、アジ化ナトリウム(3.90g)の水 (10ml) -ジオキサン (3ml) 溶液を滴下した。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶解した後、220℃に加熱した  
15 ジフェニルエーテル (15ml) に滴下し、220℃で 2.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷やし、反応液を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、次いで酢酸エチル)を用いて精製した。得られた化合物をエーテルで洗浄し、ろ取した後、酢酸エチルで再結晶し 5-フルオロ-1-イソキノロン (389mg)を得た。融点：263-266℃。

#### 20 参考例 7 6

(1) 参考例 7 1 (1) と同様にして、p-クロロベンズアルデヒド(9.84g)から、6-クロロ-1-イソキノリン (373mg)を得た。融点：38-40℃。

- (2) 参考例 6 9 (2) と同様にして、6-クロロ-1-イソキノリン(362mg)から、6-クロロ-1-イソキノリンN-オキシド(386mg)を得た。融点：168  
25 -171℃。

(3) 参考例 7 0 (5) と同様にして、6-クロロ-1-イソキノリンN-オキシド(386mg)から、6-クロロ-1-イソキノロン (285mg)を得た。融点：271-273℃。

#### 参考例 7 7

(1) 参考例 71 (1) と同様にして、p-フルオロベンズアルデヒド(8.69g) から、6-フルオロ-1-イソキノリン(102mg)を得た。融点：50-53℃。

(2) 参考例 69 (2) と同様にして、6-フルオロ-1-イソキノリン (102mg) から、6-フルオロ-1-イソキノリンN-オキシド(105mg)を得た。

5 融点：223-225℃。

(3) 参考例 70 (5) と同様にして、6-フルオロ-1-イソキノリンN-オキシド(105mg) から、6-フルオロ-1-イソキノロン(103mg)を得た。融点：211-212℃。

#### 参考例 78

10 参考例 75 と同様にして、p-クロロけい皮酸(3.14g) から、7-クロロ-1-イソキノロン(411mg)を得た。融点：256-258℃。

#### 参考例 79

参考例 75 と同様にして、p-フルオロけい皮酸(3.32g) から、7-フルオロ-1-イソキノロン(284mg)を得た。融点：234-235℃。

15 参考例 80

参考例 75 と同様にして、p-トリフルオロメチルけい皮酸(4.32g) から、7-トリフルオロメチル-1-イソキノロン(456mg)を得た。融点：185-188℃。

#### 参考例 81

20 3-ホルミル-4-メトキシフェニルボロン酸(1.5 g)、6-フルオロ-4 (3 H) -キナゾリノン(684 mg)、酢酸銅 (I I) (758 mg)、ピリジン(1.7 ml) 及び 4A モレキュラーシーブ(2.0 g) をジクロロメタン(30 ml) に加え、室温下 2 日間攪拌した。反応混合物をろ過して不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、ジエチルエーテルで結晶化することにより、5-(6-フルオロ-4 (3 H) -  
25 キナゾリノン-3-イル)-2-メトキシベンズアルデヒド(691 mg)を得た。融点：233-234℃。

#### 参考例 82 ~ 130

参考例 81 と同様にして、表 10 ~ 表 13 記載の化合物を合成した。



表 10

			
参考例	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	融点 (℃)
82	水素	水素	221-222
83	6-メチル	水素	234-236
84	6-クロロ	水素	270-271
85	7-クロロ	水素	266-268
86	5-メチル	水素	230-233
87	8-メチル	水素	178-180
88	5-クロロ	水素	243-246
89	8-クロロ	水素	234-236
90	8-トリフルオロメチル	水素	172-174
91	7-メチル	水素	218-219
92	6-メチル	7-メチル	253-254
93	6-ニトロ	水素	235-238
94	6-フルオロ	7-フルオロ	291-293
95	6-クロロ	8-クロロ	288-292
96	7-フルオロ	水素	245-246
97	6-メチル	8-メチル	187-189
98	2-メチル	水素	205-207
99	6-ブromo	水素	264-267
100	6-メトキシ	水素	228-230

表 1 1

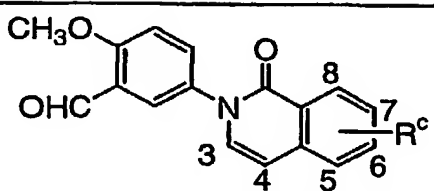
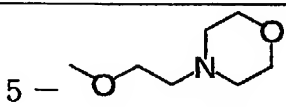
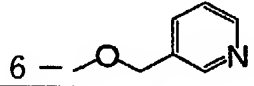
		
参考例	R <sup>c</sup>	融点 (℃)
1 0 1	水素	1 9 8 - 1 9 9
1 0 2	3 - メチル	1 8 2 - 1 8 4
1 0 3	4 - メチル	2 2 4 - 2 2 6
1 0 4	5 - メチル	1 9 9 - 2 0 2
1 0 5	6 - メチル	1 9 1 - 1 9 5
1 0 6	7 - メチル	2 0 0 - 2 0 2
1 0 7	8 - メチル	1 6 2 - 1 6 4
1 0 8		1 5 6 - 1 5 7
1 0 9		2 2 5 - 2 2 6
1 1 0	3 - クロロ	2 0 0 - 2 0 3
1 1 1	5 - フルオロ	2 1 4 - 2 1 6
1 1 2	6 - クロロ	2 3 3 - 2 3 5
1 1 3	6 - フルオロ	2 1 3 - 2 1 6
1 1 4	7 - クロロ	2 5 3 - 2 5 5
1 1 5	7 - フルオロ	2 3 6 - 2 3 8
1 1 6	7 - トリフルオロメチル	1 9 8 - 2 0 0

表 1 2

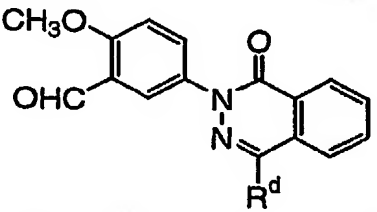
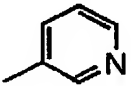
		
参考例	R <sup>d</sup>	融点 (℃)
1 1 7	水素	2 4 8 - 2 5 0
1 1 8	メチル	2 1 7 - 2 2 0
1 1 9		1 9 6 - 1 9 8

表 1 3

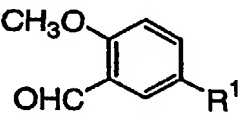
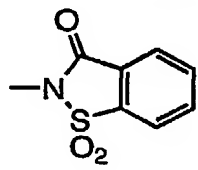
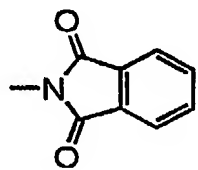
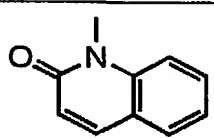
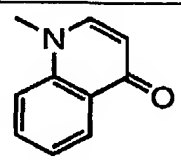
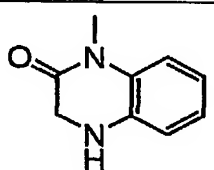
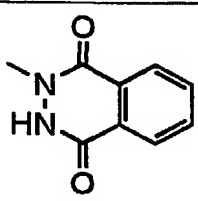
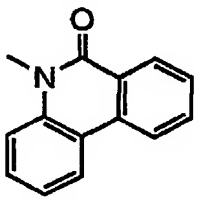
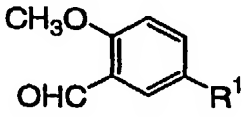
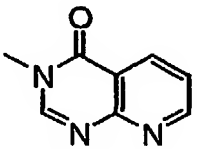
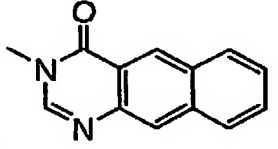
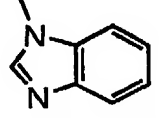
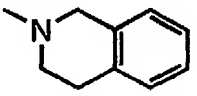
		
参考例	R <sup>1</sup>	融点 (℃)
1 2 0		1 9 9 - 2 0 2
1 2 1		2 3 3 - 2 3 4
1 2 2		1 6 9 - 1 7 0
1 2 3		2 2 3 - 2 2 6
1 2 4		2 0 1 - 2 0 2
1 2 5		2 5 5 - 2 5 7
1 2 6		2 4 0 - 2 4 2

表 1 3 (続き)

		
参考例	R <sup>1</sup>	融点 (℃)
1 2 7		2 2 1 - 2 2 3
1 2 8		2 4 0 - 2 4 1
1 2 9		1 3 4 - 1 3 5
1 3 0		8 3 - 8 7

## 参考例 1 3 1

- 5 5-(6-ブromo-4(3H)-キナゾリノン-3-イル)-2-メトキシベンズアルデヒド(1.43g)、シアン化亜鉛(935mg)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(460mg)をジメチルホルムアミド(15ml)に加え、窒素気流下 120℃で 2 時間攪拌した。放冷後、反応混合物をろ過して不溶物をろ去した後、ろ液に酢酸エチルと水を加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、
- 10 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで、溶媒を減圧下にて留去後、ジエチルエーテルで結晶化することにより、5-(6-シアノ-4(3H)-キナゾリノン-3-イル)-2-メトキシベンズアルデヒド(427mg)を得た。融点: 291-292℃。

## 参考例 1 3 2

- 15 (1) 2-アミノ安息香酸(5.0 g)を無水トリフルオロ酢酸(50 ml)に溶解し、18

時間加熱還流した。反応混合物を減圧下にて留去した後、190℃で2時間攪拌した。放冷後、反応混合物を酢酸エチルと飽和重曹水の混合溶媒中に注いだ。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下にて留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：  
5 酢酸エチル=10:1)で精製することにより、2-トリフルオロメチル-4H-3,1-ベンゾ[d]オキサジン-4-オン(7.5 g)を得た。融点：51-53℃。

(2) 2-トリフルオロメチル-4H-3,1-ベンゾ[d]オキサジン-4-オン(4.3 g)、4-メトキシアニリン(2.7 g)及び亜リン酸トリフェニル(5.8 ml)をピリジン(25 ml)に溶解し、110℃で22時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下  
10 にて留去した。残渣に酢酸エチル及びクエン酸水溶液を加えた後、有機層を分離した。ついで有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下にて留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1)で精製し、ジエチルエーテルで結晶化することにより、  
15 2-トリフルオロメチル-3-(4-メトキシフェニル)-4(3H)-キナゾリノン(4.0 g)を得た。融点：159-160℃。

(3) 2-トリフルオロメチル-3-(4-メトキシフェニル)-4(3H)-キナゾリノン(2.0 g)をトリフルオロ酢酸(20 ml)に溶解し、氷冷下ヘキサメチレンテトラミン(8.8 g)を加え2日間加熱還流した。放冷後、反応混合物を減  
20 圧下にて濃縮した。残渣に酢酸エチル及び飽和重曹水を加えた後、有機層を分離した。次いで有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下にて留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1)で精製し、ジエチルエーテルで結晶化することにより、  
5-(2-トリフルオロメチル-4(3H)-キナゾリノン-3-イル)-2-メトキシベンズアルデヒド(439 mg)を得た。融点：211-213℃。

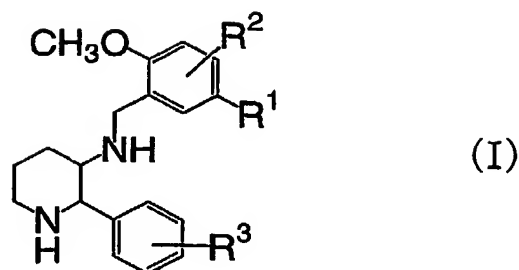
25

#### 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、優れたタキキニン受容体拮抗作用を有する。また、本発明の化合物は、吸収性、脳内移行性、代謝安定性、血中濃度、持続性等の点で優れ、このため優れた薬効を奏する。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I) :



- 5 式中、 $R^1$  は、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から  
 選ばれる原子を1乃至4個含有する縮合複素芳香環式基であって、当該  
 縮合複素芳香環式基は、ハロゲン原子、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、  
 低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、モルホ  
 リニル基またはピリジル基で置換された低級アルコキシ基、或いはピリ  
 10 ジル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよく、さらに、当  
 該縮合複素芳香環式基に含まれる硫黄原子は酸化されていてもよく、  
 $R^2$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキ  
 ル基、または低級アルコキシ基を表し、  
 $R^3$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキ  
 15 ル基、または低級アルコキシ基を表す、

で示されるベンジルアミン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

2. ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる原子を  
 1乃至4個含有する縮合複素芳香環式基が以下の基から選ばれる基である請求  
 の範囲第1項記載の化合物：

- 20 インドリル基、イソインドリル基、キノキサリニル基、キノリル基、イソキノ  
 ノリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズ  
 イソチアゾリル基、キナゾリニル基、フトラジニル基、ピリドピリミジニル基、  
 フェナントリジニル基、ベンゾキナゾリニル基、テトラヒドロキノリル基、テ  
 トラヒドロイソキノリル基、テトラヒドロキノキサリニル基、ジヒドロフトラ

ジニル基、ベンズイミダゾリル基およびクロメニル基。

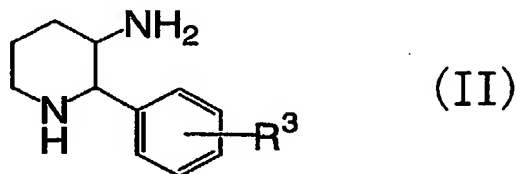
3.  $R^1$ がキノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基またはキノキサリニル基であり、当該キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基またはキノキサリニル基は、オキソ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、ニトロ基、低級アルコキシ基、シアノ基およびトリフルオロメチル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよく、 $R^2$ および $R^3$ が水素原子である請求の範囲第2項記載の化合物。

4.  $R^1$ がキノリル基、キノロニル基、イソキノロニル基またはキナゾリノニル基であり、当該キノリル基、キノロニル基、イソキノロニル基またはキナゾリノニル基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ニトロ基、低級アルコキシ基、シアノ基およびトリフルオロメチル基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよいものである請求の範囲第3項記載の化合物。

5.  $R^1$ が、ハロゲン原子、低級アルキル基またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよいイソキノロニル基；またはハロゲン原子、低級アルキル基またはニトロ基で置換されていてもよいキナゾリノニル基である請求の範囲第4項記載の化合物。

6.  $R^1$ がハロゲン原子または低級アルキル基で置換されていてもよい1-イソキノロン-2-イル基；またはハロゲン原子または低級アルキル基で置換されていてもよい4-(3H)-キナゾリノン-3-イル基である請求の範囲第4項記載の化合物。

7. 式 (II) :

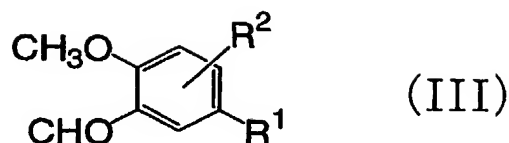


式中、 $R^3$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、または低級アルコキシ基を表す、

25 示される化合物またはその塩と、一般式 (III) :



52



式中、 $R^1$ は、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する縮合複素芳香環式基であって、当該縮合複素芳香環式基は、ハロゲン原子、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、

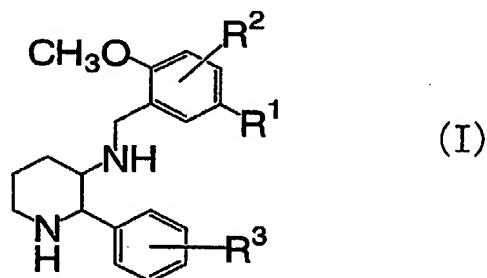
5

低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、モルホリニル基またはピリジル基で置換された低級アルコキシ基、或いはピリジル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよく、さらに、当該縮合複素芳香環式基に含まれる硫黄原子は酸化されていてもよく、

10

$R^2$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、または低級アルコキシ基を表す、

で示される化合物を還元的縮合反応に付し、次いで所望により、薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式(I)：

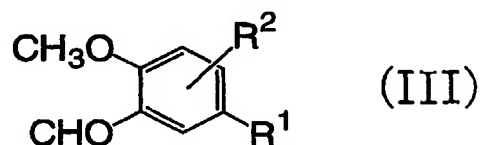


式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は前記と同一意味を有する、

15

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩の製法。

8. 一般式(III)：



式中、 $R^1$ は、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる原子を1乃至4個含有する縮合複素芳香環式基であって、当該縮合複素芳香環式基は、ハロゲン原子、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、

20

- 低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、モルホリニル基またはピリジル基で置換された低級アルコキシ基、或いはピリジル基から選ばれる 1～3 個の基で置換されていてもよく、さらに、当該縮合複素芳香環式基に含まれる硫黄原子は酸化されていてもよく、
- 5       $R^2$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、または低級アルコキシ基を表す、
- で示される化合物またはその塩。
9.    治療有効量の請求の範囲第 1 項～第 6 項のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体からなる医薬組成物。
- 10    10.    治療上の有効成分としての使用のための請求の範囲第 1 項～第 6 項のいずれか 1 項に記載の化合物。
11.    炎症、アレルギー性疾患、疼痛、偏頭痛、神経痛、掻痒、咳、中枢神経系疾患、消化器疾患、悪心、嘔吐、排尿異常、循環器疾患及び免疫異常から選ばれる疾患の予防・治療用薬剤の製造における請求の範囲第 1 項～第 6 項の
- 15    11.    いずれか 1 項に記載の化合物の使用。
12.    治療有効量の請求の範囲第 1 項～第 6 項のいずれか 1 項に記載の化合物を哺乳動物に投与することからなる、炎症、アレルギー性疾患、疼痛、偏頭痛、神経痛、掻痒、咳、中枢神経系疾患、消化器疾患、悪心、嘔吐、排尿異常、循環器疾患及び免疫異常から選ばれる疾患の予防・治療方法。
- 20    13.    疾患が中枢神経系疾患、嘔吐または排尿異常である請求の範囲第 1 2 項記載の方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08616

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D401/12, 401/14, 405/12, 409/12, 417/12, 209/08, 209/48, 215/14, 215/18, 215/20, 215/48, 217/16, 217/24, 221/12, 237/32, 239/70, 239/91, 241/42, 241/44, 275/06, 277/64, 307/80, 311/22, 333/22, 471/04, A61K31/454, 4725, 473, 4709, 4525, 4535, 502, 517, 5377, 498, 453, A61P29/00, 37/08, 25/00, 17/04, 1/00, 13/02, 9/00, 37/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D401/12, 401/14, 405/12, 409/12, 417/12, 209/08, 209/48, 215/14, 215/18, 215/20, 215/48, 217/16, 217/24, 221/12, 237/32, 239/70, 239/91, 241/42, 241/44, 275/06, 277/64, 307/80, 311/22, 333/22, 471/04, A61K31/454, 4725, 473, 4709, 4525, 4535, 502, 517, 5377, 498, 453, A61P29/00, 37/08, 25/00, 17/04, 1/00, 13/02, 9/00, 37/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chemical Abstracts, Vol.51, Abstract Nos. 8081(f) to 8082(c)	8
X	Tetrahedron Letters, (1998), 39(25), pages 4467 to 4470	8
A	WO 95/08549 A1 (Glaxo Group Limited), 30 March, 1995 (30.03.95), & IL 111002 A & AU 9476974 A & ZA 9407291 A & EP 720609 A2 & CN 1135218 A & JP 9-505275 A & HU 75648 A & JP 11-106341 A & FI 9601270 A & NO 9601156 A & US 5703240 A & US 5843966 A	1-7, 9-11
A	WO 94/13663 A1 (Pfizer Inc.), 23 June, 1994 (23.06.94), & CA 2150123 A & AU 9351696 A & EP 675886 A1 & JP 7-509490 A & EP 806423 A & JP 10-95780 A & FI 9305529 A & CN 1092771 A & US 5854262 A	1-7, 9-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 December, 2001 (06.12.01)

Date of mailing of the international search report  
18 December, 2001 (18.12.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08616

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94/04496 A1 (Pfizer Inc.), 03 March, 1994 (03.03.94), & EP 655996 A1 & JP 7-508755 A & EP 1114823 A2 & CN 1088917 A & US 5721255 A	1-7,9-11
A	WO 97/21702 A1 (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 19 June, 1997 (19.06.97), & AU 9710378 A & EP 866790 A1 & JP 2000-501728 A & US 6096766 A	1-7,9-11
A	WO 97/01554 A1 (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 16 January, 1997 (16.01.97), & AU 9661324 A & EP 837858 A1 & JP 11-508552 A & US 5985896 A	1-7,9-11
A	WO 92/17449 A1 (Pfizer Inc.), 15 October, 1992 (15.10.92), & AU 9212448 A & CN 1065264 A & PT 100282 A & CZ 9203672 A & FI 9304186 A & TW 213900 A & NO 9303413 A & ZA 9202164 A & EP 581777 A1 & JP 6-502182 A & BR 9205807 A & NZ 242116 A & IL 101328 A & SK 9203672 A	1-7,9-11
A	WO 91/09844 A1 (Pfizer Inc.), 11 July, 1991 (11.07.91), & EP 436334 A2 & NO 9100016 A & CA 2033497 A & FI 9100034 A & AU 9168621 A & CS 9100010 A & PT 96405 A & BR 9100016 A & CN 1053060 A & JP 4-103570 A & ZA 9100036 A & NZ 236581 A & CN 1087083 A & IL 96821 A & IL 112348 A	1-7,9-11

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08616

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12,13  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claims 12 and 13 falls under the category of therapeutic methods practiced on the human body.

2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 401/14, 405/12, 409/12, 417/12, 209/08, 209/48, 215/14, 215/18, 215/20, 215/48, 217/16, 217/24,  
221/12, 237/32, 239/70, 239/91, 241/42, 241/44, 275/06, 277/64, 307/80, 311/22, 333/22, 471/04,  
A61K31/454, 4725, 473, 4709, 4525, 4535, 502, 517, 5377, 498, 453, A61P29/00, 37/08, 25/00, 17/04, 1/00, 13/02, 9/00, 37/02

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 401/14, 405/12, 409/12, 417/12, 209/08, 209/48, 215/14, 215/18, 215/20, 215/48, 217/16, 217/24,  
221/12, 237/32, 239/70, 239/91, 241/42, 241/44, 275/06, 277/64, 307/80, 311/22, 333/22, 471/04,  
A61K31/454, 4725, 473, 4709, 4525, 4535, 502, 517, 5377, 498, 453, A61P29/00, 37/08, 25/00, 17/04, 1/00, 13/02, 9/00, 37/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Chemical Abstracts vol.51 abstract no.8081f-8082c	8
X	Tetrahedron Lett. (1998) 39(25) p.4467-70	8
A	WO 95/08549, A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 30. Mar. 1995 (30.03.95) & IL 111002 A & AU 9476974 A & ZA 9407291 A & EP 720609 A2 & CN 1135218 A & JP 9-505275 A & HU 75648 A & JP 11-106341 A & FI 9601270 A & NO 9601156 A & US 5703240 A & US 5843966 A	1-7, 9-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.12.01

国際調査報告の発送日

18.12.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4 P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 94/13663 A1(PFIZER INC.) 23. Jun. 1994(23. 06. 94) & CA 2150123 A & AU 9351696 A & EP 675886 A1 & JP 7-509490 A & EP 806423 A & JP 10-95780 A & FI 9305529 A & CN 1092771 A & US 5854262 A	1-7, 9-11
A	WO 94/04496 A1(PFIZER INC.) 3. Mar. 1994(03. 03. 94) & EP 655996 A1 & JP 7-508755 A & EP 1114823 A2 & CN 1088917 A & US 5721255 A	1-7, 9-11
A	WO 97/21702 A1(MERCK SHARP & DOHME LTD.) 19. Jun. 1997(19. 06. 9 7) & AU 9710378 A & EP 866790 A1 & JP 2000-501728 A & US 6096766 A	1-7, 9-11
A	WO 97/01554 A1(MERCK SHARP & DOHME LTD.) 16. Jan. 1997(16. 01. 9 7) & AU 9661324 A & EP 837858 A1 & JP 11-508552 A & US 5985896 A	1-7, 9-11
A	WO 92/17449 A1(PFIZER INC.) 15. Oct. 1992(15. 10. 92) & AU 9212448 A & CN 1065264 A & PT 100282 A & CZ 9203672 A & FI 9304186 A & TW 213900 A & NO 9303413 A & ZA 9202164 A & EP 581777 A1 & JP 6-502182 A & BR 9205807 A & NZ 242116 A & IL 101328 A & SK 9203672 A	1-7, 9-11
A	WO 91/09844 A1(PFIZER INC.) 11. Jul. 1991(11. 07. 91) & EP 436334 A2 & NO 9100016 A & CA 2033497 A & FI 9100034 A & AU 9168621 A & CS 9100010 A & PT 96405 A & BR 9100016 A & CN 1053060 A & JP 4-103570 A & ZA 9100036 A & NZ 236581 A & CN 1087083 A & IL 96821 A & IL 112348 A	1-7, 9-11

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 12, 13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲12, 13に記載された発明は人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。